

10/552676

JC05 Rec'd PCT/PTO 07 OCT 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, VIVIEN IRENE COULSON, declare:

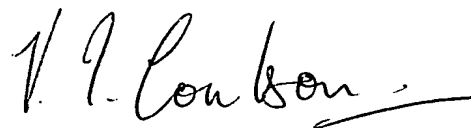
1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 96 Langley Road, Watford, Hertfordshire, WD17 4PJ;
2. That I am well acquainted with the French and English languages;
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of European Patent Application No. 03290879.0 filed 9 April 2003;
4. That I believe that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

Declared this

11<sup>th</sup>

day of

August 2005



V.I. COULSON



---

European  
Patent Office

## Certificate

The attached documents are exact  
copies of the European patent  
application described on the following  
page, as originally filed.

---

**Patent application No.**

03290879.0

For the President of the  
European Patent Office

[signature]

**R C van Dijk**



European  
Patent Office

Application no.: 03290879.0

Date of filing: 09.04.03

Applicant(s):

Les Laboratoires Servier  
12, Place de La Défense  
92415 Courbevoie Cedex  
FRANCE

Title of the invention:

(If no title is shown please refer to the description.)

New process for the synthesis of (2S)-indoline-2-carboxylic acid, and application in the synthesis of perindopril

Priority(ies) claimed

State/Date/File no.:

International Patent classification:

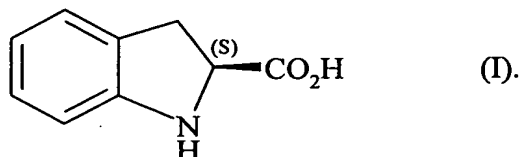
C07D209/00

Contracting states designated at date of filing:

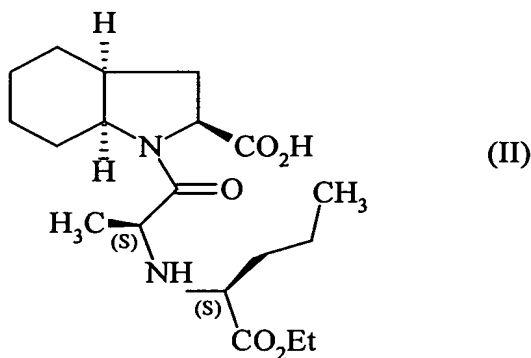
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI  
SK TR LI

The present invention relates to a process for the industrial synthesis of (2S)-indoline-2-carboxylic acid, and to its application in the industrial synthesis of perindopril and pharmaceutically acceptable salts thereof.

More specifically, the present invention relates to a new process for the industrial synthesis of (2S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (I) :



The compound of formula (I) obtained according to the process of the invention is useful in the synthesis of perindopril of formula (II) :



and in the synthesis of pharmaceutically acceptable salts thereof.

Perindopril and salts thereof have valuable pharmacological properties.

Their principal property is that of inhibiting angiotensin I converting enzyme (or kininase II), which allows, on the one hand, prevention of the conversion of the decapeptide angiotensin I to the octapeptide angiotensin II (a vasoconstrictor) and, on the other hand, prevention of the degradation of bradykinin (a vasodilator) to an inactive peptide.

Those two actions contribute to the beneficial effects of perindopril in cardiovascular diseases, more especially in arterial hypertension and heart failure.

Perindopril, its preparation and its use in therapeutics have been described in the European patent specification EP 0 049 658.

In view of the pharmaceutical value of this compound, it has been important to be able to obtain the intermediate of formula (I) by an effective industrial synthesis process that allows the (S) enantiomer to be obtained selectively in a very good yield and with excellent purity.

Some methods for the preparation of the compound of formula (I) are already known.

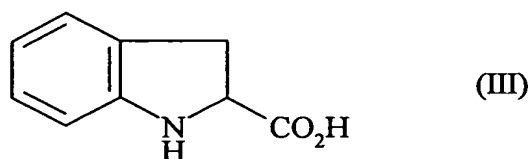
Thus, the patent specifications EP 0 308 339 and EP 0 308 341 describe obtaining (2S)-indoline-2-carboxylic acid by resolution of racemic indoline-2-carboxylic acid using (R)- $\alpha$ -methylbenzylamine. The (R)- $\alpha$ -methylbenzylamine salt of (2S)-indoline-2-carboxylic acid is isolated by fractional crystallisation, then acidified to yield the compound of formula (I).

That method has the advantage of using a starting material and reagents that are reasonably priced and very readily accessible.

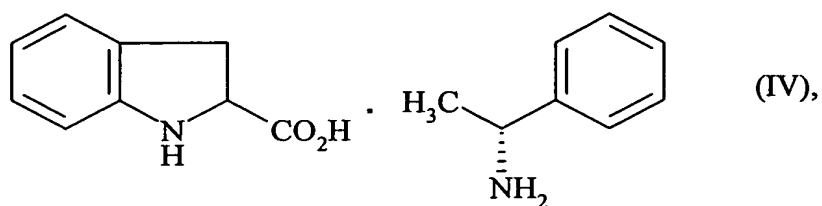
On the other hand, the yield of the compound of formula (I) using that method is only 35 %.

The Applicant has now developed a process for the synthesis of the compound of formula (I) in which the (2R) isomer, which is formed during the course of the resolution reaction, is recycled. The process developed in that way makes it possible to obtain the compound of formula (I) in a yield, starting from racemic indoline-2-carboxylic acid, that ranges from 50 % to 70 %, according to the number of recycling operations carried out.

More specifically, the present invention relates to a process for the industrial synthesis of the compound of formula (I) which is characterised in that racemic indoline-2-carboxylic acid of formula (III) :

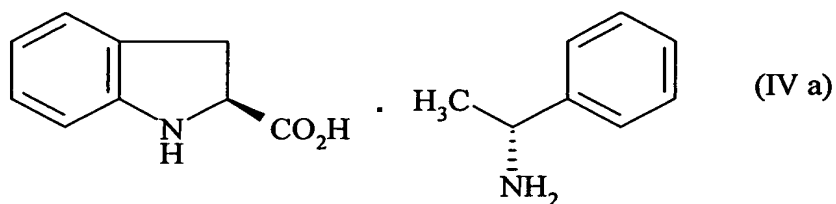


is reacted with a chiral amine  
to yield the salt of formula (IV) :



5 which is filtered off, and there being isolated :

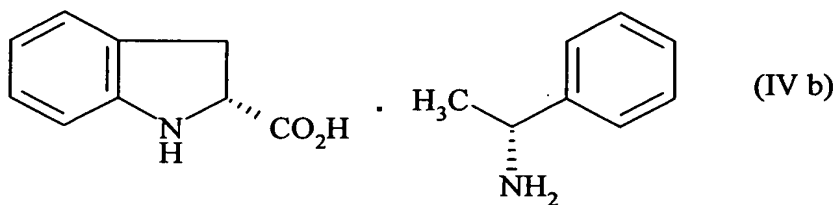
- on the one hand the (2S) isomer of formula (IV a) :



in the form of crystals,

10 which compound of formula (IV a) is then treated with hydrochloric acid to yield  
the compound of formula (I),

- and on the other hand a mixture of the (2S) isomer of formula (IV a) and the (2R) isomer of formula (IV b) in which the (2R) isomer predominates:



15

by evaporation of the filtrate,

which mixture is then treated with hydrochloric acid to yield a mixture of (2R)-indoline-2-carboxylic acid and (2S)-indoline-2-carboxylic acid in which the (2R) acid predominates,

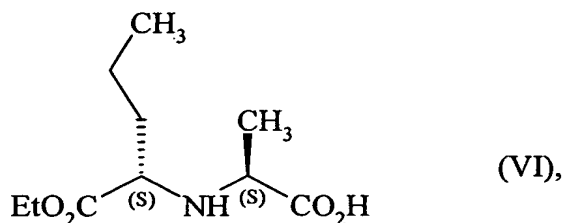
which is racemised by reaction with sodium hydroxide solution, at a temperature of from 140 to 200°C, under a pressure of from 5 to 15 bars, to yield, after isolation, the compound of formula (III), with which the series of operations described above is repeated,

then, after having carried out from 2 to 6 cycles, all the portions made up of the compound of formula (I) are combined.

The compound of formula (I) is thereby obtained in a yield ranging from 50 % to 70 %, according to the number of cycles carried out.

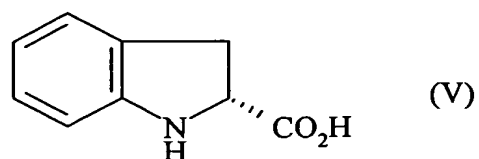
Its chemical and enantiomeric purity is very good, which makes its use in the synthesis of perindopril of formula (II) especially advantageous.

By way of illustration, the catalytic hydrogenation of the compound of formula (I) obtained according to the process of the invention, followed by coupling of the (2S,3aS,7aS)-perhydroindole-2-carboxylic acid so obtained with the compound of formula (VI) :

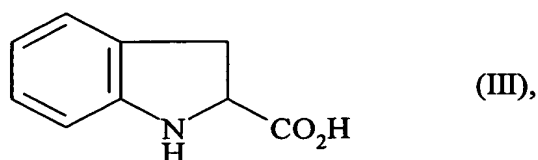


allows perindopril of formula (II) to be obtained in very satisfactory purity and yield.

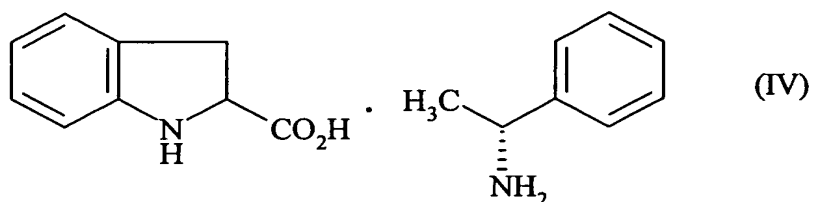
The present invention relates also to a variant of the above process in which there is reacted (2R)-indoline-2-carboxylic acid of formula (V) :



which is racemised by reaction with sodium hydroxide solution,  
at a temperature of from 140 to 200°C,  
under a pressure of from 5 to 15 bars,  
to yield, after isolation, the compound of formula (III) :

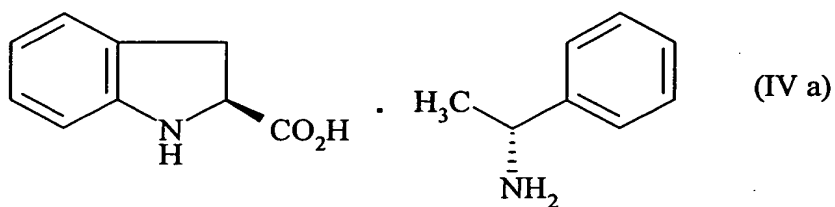


which is reacted with a chiral amine  
to yield the salt of formula (IV) :



which is filtered off, and there being isolated :

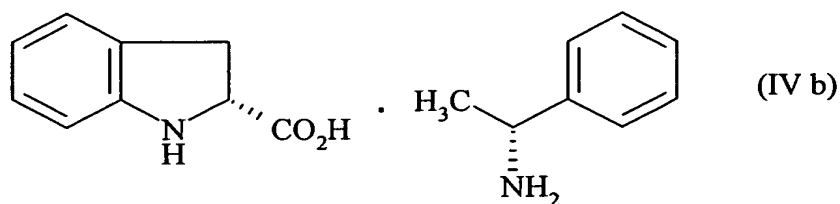
- on the one hand the (2S) isomer of formula (IV a) :



in the form of crystals,  
which compound of formula (IV a) is then treated with hydrochloric acid to yield  
the compound of formula (I),



- and on the other hand a mixture of the (2S) isomer of formula (IV a) and the (2R) isomer of formula (IV b) in which the (2R) isomer predominates :



by evaporation of the filtrate,

which mixture is then treated with hydrochloric acid to yield a mixture of (2R)-indoline-2-carboxylic acid and (2S)-indoline-2-carboxylic acid in which the (2R) acid predominates,

with which there is repeated, if desired, the series of operations described above,

then, after having carried out from 1 to 6 cycles, all the portions made up of the compound of formula (I) are combined.

Among the chiral amines that can be used in the process according to the invention or its variant there may be mentioned, without implying any limitation, (R)- $\alpha$ -methylbenzylamine, 1-(1-naphthyl)-ethylamine, ephedrine,  $\alpha$ -chymotrypsin, sec-butylamine, 1-amino-2-methylbutane, N,N-dimethyl-1-phenylethylamine, 1-cyclohexylethylamine, cycloserine, 2-(methoxymethyl)-pyrrolidine,  $\alpha$ -dimethylamino- $\epsilon$ -caprolactam, isobornylamine, 1-(4-nitrophenyl)-ethylamine,  $\alpha$ -amino- $\epsilon$ -caprolactam, 2-amino-1-butanol, 1-amino-2-propanol, cinchonidine, cinchonine, N-methyl-ephedrine, phenylalaninol, quinidine, valinol,  $\alpha$ -phenyl-glycinol, leucinol.

The preferred chiral amine is (R)- $\alpha$ -methylbenzylamine.

“Mixture in which (2R) predominates” is understood to mean a mixture of (2R) and (2S) isomers in which the (2R) isomer forms the majority of the mixture.

The Example below illustrates the invention but does not limit it in any way.

**EXAMPLE :    (2S)-indoline-2-carboxylic acid**

*Step A :        Resolution of racemic indoline-2-carboxylic acid*

3.7 kg of (R)- $\alpha$ -methylbenzylamine are added to a solution of 5 kg of indoline-2-carboxylic acid in ethanol and then the mixture is stirred for 2h and filtered.

5

*Step A<sub>1</sub> :        (2S)-indoline-2-carboxylic acid*

The white precipitate collected in Step A is recrystallised from isopropanol and then dissolved in 13 litres of water, and 12 litres of a 1N hydrochloric acid solution are added. After stirring for 2h, the precipitate is filtered off and then washed and dried to yield (2S)-indoline-2-carboxylic acid (« 1<sup>st</sup> portion ») in the form of crystals (1.80 kg) with a chemical purity of 98 % and an enantiomeric purity greater than 99.5 %.

10

*Step A<sub>2</sub> :        Indoline-2-carboxylic acid (mixture in which (2R) predominates)*

The filtrate collected in Step A is evaporated and the residue obtained is dissolved in 13 litres of water and then 12 litres of a 1N hydrochloric acid solution are added.

15

After stirring for 2h, the precipitate is filtered off and then washed and dried to yield indoline-2-carboxylic acid in the form of a mixture of the (2R) and (2S) enantiomers (2.6 kg) in which the (2R) enantiomer predominates.

*Step B :        Racemisation*

Introduce into an autoclave the precipitate obtained in Step A<sub>2</sub> (2.6 kg), and then 12 litres of water and 3.1 litres of an 8.65N sodium hydroxide solution, then heat at 170°C for 3h under a pressure of 7 bars.

20

The reaction mixture is subsequently brought to ambient temperature and then transferred to a reactor, and concentrated hydrochloric acid is subsequently added until a pH of 3.4 is reached while maintaining the temperature between 20 and 25°C.

The mixture is then stirred for 1h and the precipitate is subsequently filtered off, washed and dried to yield racemic indoline-2-carboxylic acid in a yield of 90 % (2.34 kg).

Step C :      *Recycling of indoline-2-carboxylic acid*

5      The racemic indoline-2-carboxylic acid obtained in Step B (2.34 kg) is resolved according to the procedure in Step A.

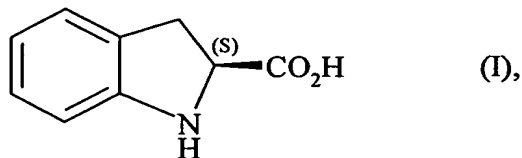
The (R)- $\alpha$ -methylbenzylamine salt of (2S)-indoline-2-carboxylic acid so formed is isolated and then treated with hydrochloric acid according to the procedure in Step A<sub>1</sub> to yield (2S)-indoline-2-carboxylic acid (« 2<sup>nd</sup> portion ») in the form of crystals (0.84 kg) having a  
10      chemical purity of 98 % and an enantiomeric purity greater than 99.5 %.

The 1<sup>st</sup> portion, obtained in Step A<sub>1</sub>, and the 2<sup>nd</sup> portion, obtained in Step C, are then combined.

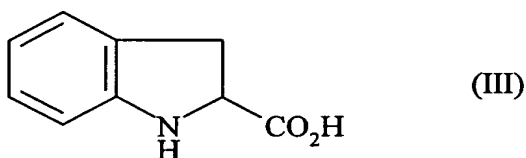
(2S)-indoline-2-carboxylic acid is thereby obtained in a total yield of 52.8 %, a chemical purity of 98 % and an enantiomeric purity greater than 99.5 %.

**CLAIMS**

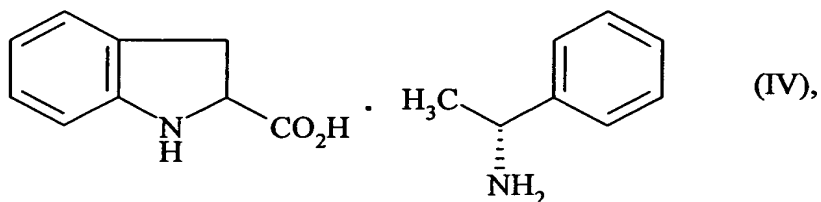
1. Process for the industrial synthesis of (2S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (I) :



- 5 characterised in that racemic indoline-2-carboxylic acid of formula (III) :

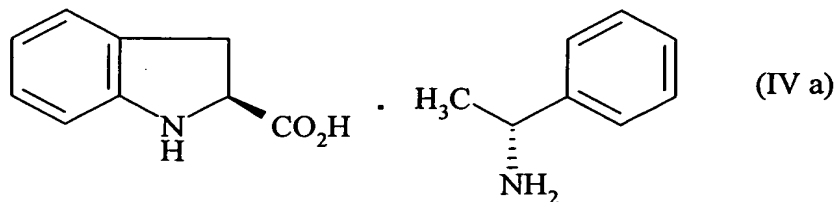


is reacted with a chiral amine  
to yield the salt of formula (IV) :



- 10 which is filtered off, and there being isolated :

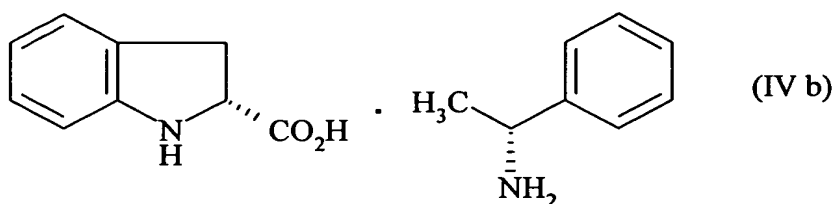
- on the one hand the (2S) isomer of formula (IV a) :



in the form of crystals,

- 15 which compound of formula (IV a) is then treated with hydrochloric acid to yield  
the compound of formula (I),

- and on the other hand a mixture of the (2S) isomer of formula (IV a) and the (2R) isomer of formula (IV b) in which the (2R) isomer predominates:



by evaporation of the filtrate,

which mixture is then treated with hydrochloric acid to yield a mixture of (2R)-indoline-2-carboxylic acid and (2S)-indoline-2-carboxylic acid in which the (2R) acid predominates,

which is racemised by reaction with sodium hydroxide solution,

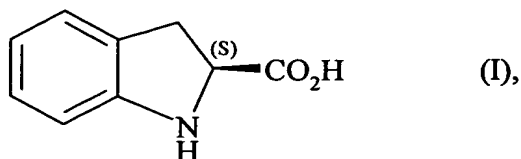
at a temperature of from 140 to 200°C,

under a pressure of from 5 to 15 bars,

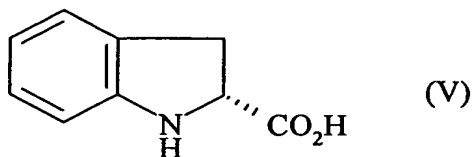
to yield, after isolation, the compound of formula (III), with which the series of operations described above is repeated,

then, after having carried out from 2 to 6 cycles, all the portions made up of the compound of formula (I) are combined.

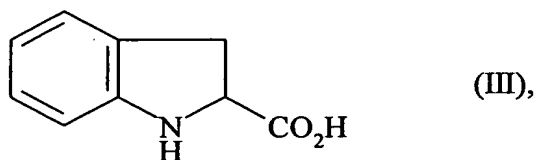
## 2. Process for the industrial synthesis of (2S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (I) :



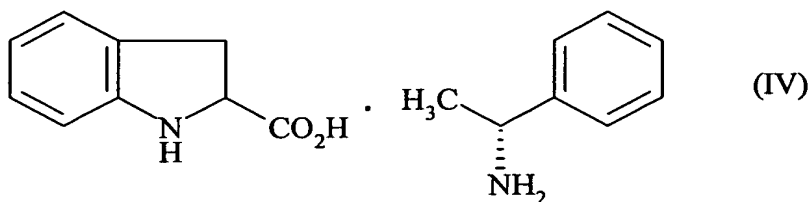
characterised in that there is reacted (2R)-indoline-2-carboxylic acid of formula (V) :



which is racemised by reaction with sodium hydroxide solution,  
at a temperature of from 140 to 200°C,  
under a pressure of from 5 to 15 bars,  
to yield, after isolation, the compound of formula (III) :

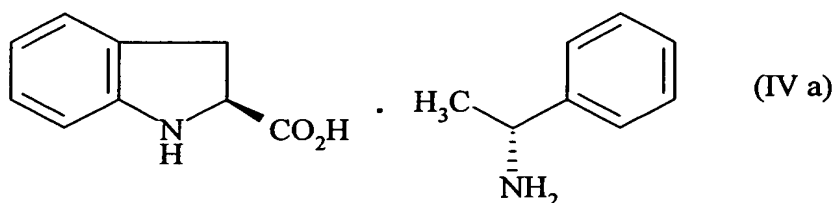


which is reacted with a chiral amine,  
to yield the salt of formula (IV) :



which is filtered off, and there being isolated :

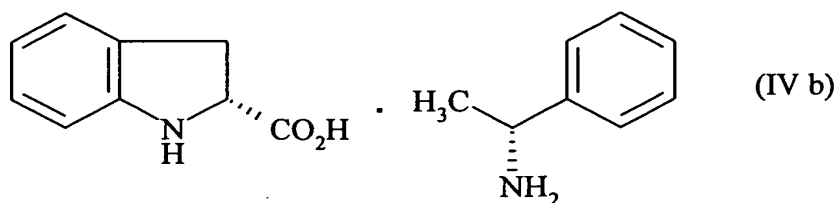
- on the one hand the (2S) isomer of formula (IV a) :



in the form of crystals,

which compound of formula (IV a) is then treated with hydrochloric acid to yield  
the compound of formula (I),

- and on the other hand a mixture of the (2S) isomer of formula (IV a) and the  
(2R) isomer of formula (IV b) in which the (2R) isomer predominates :



by evaporation of the filtrate,

which mixture is then treated with hydrochloric acid to yield a mixture of (2R)-indoline-2-carboxylic acid and (2S)-indoline-2-carboxylic acid in which the (2R) acid predominates,

with which there is repeated, if desired, the series of operations described above,

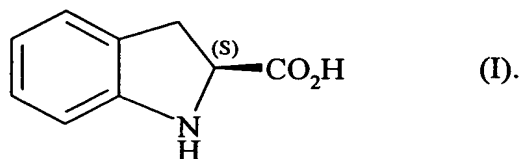
then, after having carried out from 1 to 6 cycles, all the portions made up of the compound of formula (I) are combined.

3. Synthesis process according to either claim 1 or claim 2, characterised in that the chiral amine is (R)- $\alpha$ -methylbenzylamine.
4. Process for the synthesis of perindopril or pharmaceutically acceptable salts thereof starting from the compound of formula (I), characterised in that the said compound of formula (I) is obtained according to the process of any one of claims 1 to 3.

**ABSTRACT**

**NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF (2S)-INDOLINE-2-CARBOXYLIC  
ACID, AND APPLICATION IN THE SYNTHESIS OF PERINDOPRIL**

Process for the industrial synthesis of (2S)-indoline-2-carboxylic acid of formula (I) :



- 5      Application in the synthesis of perindopril and its pharmaceutically acceptable salts.





Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

REÇU 29 JUL. 2004

OMPI PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03290879.0

**DOCUMENT DE PRIORITE**

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:  
Application no.: 03290879.0  
Demande no:

Anmeldetag:  
Date of filing: 09.04.03  
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Les Laboratoires Servier  
12, Place de La Défense  
92415 Courbevoie Cedex  
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:  
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.  
If no title is shown please refer to the description.  
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Nouveau procédé de synthèse de l'acide (2S)-indoline-2-carboxilique, et  
application à la synthèse du perindopril

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)  
revendiquée(s)

Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/  
Classification internationale des brevets:

C07D209/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of  
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL  
PT RO SE SI SK TR LI

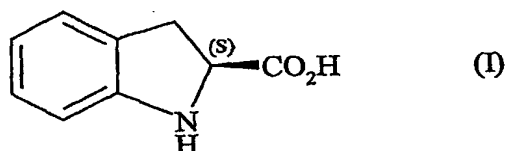
**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'ACIDE (2S)-INDOLINE-2-CARBOXYLIQUE, ET APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL**

**LES LABORATOIRES SERVIER  
12, PLACE DE LA DEFENSE  
F-92415 COURBEVOIE CEDEX**

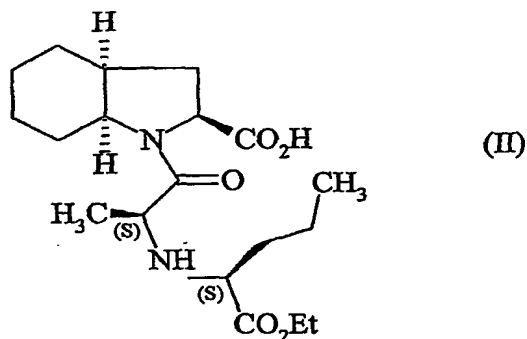
**INVENTEURS :   Jean-Claude SOUVIE  
                  Jean-Pierre LECOUE**

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique, et son application à la synthèse industrielle du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industrielle de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique de formule (I) :



Le composé de formule (I) obtenu selon le procédé de l'invention est utile dans la synthèse du perindopril de formule (II) :



ainsi que dans celle de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir accéder à l'intermédiaire de formule (I) avec un procédé de synthèse industrielle performant, permettant l'obtention sélective de l'énantiomère (S) avec une excellente pureté et un très bon rendement.

Quelques méthodes de préparation du composé de formule (I) sont déjà connues.

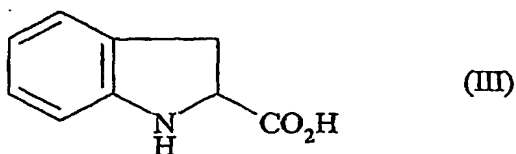
Ainsi, les brevets EP 0 308 339 et EP 0 308 341 décrivent l'obtention de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique par dédoublement de l'acide indoline 2-carboxylique racémique à l'aide de (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine. Le sel de (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine de l'acide (2S)-indoline-2-carboxylique est isolé par cristallisation fractionnée, puis acidifié pour conduire au composé de formule (I).

Cette méthode présente l'avantage d'utiliser une matière première et des réactifs peu coûteux et très aisément accessibles.

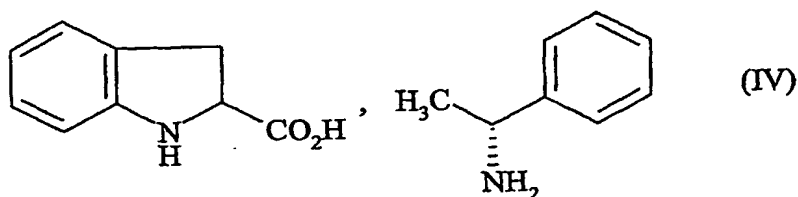
Par contre, elle ne conduit au composé de formule (I) qu'avec un rendement de 35 %.

La Demanderesse a présentement mis au point un procédé de synthèse du composé de formule (I), dans lequel l'isomère (2R) qui est formé au cours de la réaction de dédoublement est recyclé. Le procédé ainsi mis au point permet d'obtenir le composé de formule (I) avec un rendement à partir de l'acide indoline 2-carboxylique racémique allant de 50 % à 70 % selon le nombre de recyclages effectué.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide indoline 2-carboxylique racémique de formule (III) :

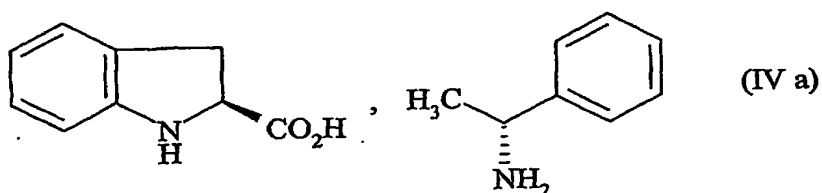


avec une amine chirale,  
pour conduire au sel de formule (IV) :



que l'on filtre, et isole ainsi :

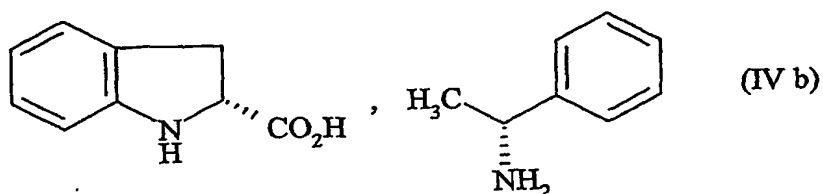
- 5 • d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :



sous forme de cristaux,

composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour  
conduire au composé de formule (I),

- 10 • et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :



15 par évaporation du filtrat,

mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un  
mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de l'acide  
(2S) indoline 2-carboxylique,

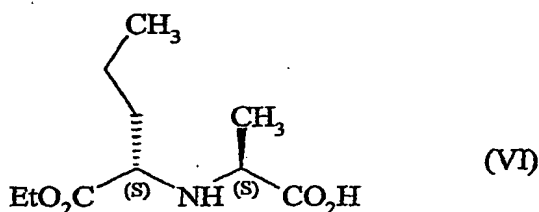
que l'on racémise par réaction avec de la soude,  
à une température comprise entre 140 et 200°C,  
sous une pression comprise entre 5 et 15 bars,  
pour conduire après isolement au composé de formule (III), sur lequel on réitère la  
série d'opérations précédemment décrites,

puis, après avoir effectué entre 2 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions constituées  
du composé de formule (I).

- 10 Le composé de formule (I) est ainsi obtenu avec un rendement allant de 50 % à 70 %  
suivant le nombre de cycles effectué.

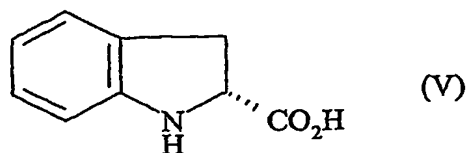
Sa pureté chimique et énantiomérique est très bonne, ce qui rend son emploi  
particulièrement avantageux dans la synthèse du perindopril de formule (II).

- 15 A titre d'illustration, l'hydrogénation catalytique du composé de formule (I) obtenu selon le  
procédé de l'invention, suivie du couplage de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-perhydroindole  
2-carboxylique ainsi obtenu avec le composé de formule (VI) :

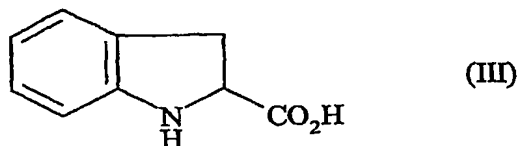


permet d'obtenir le perindopril de formule (II) avec une pureté et un rendement très  
satisfaisants.

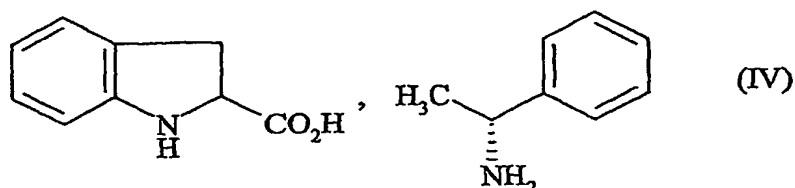
La présente invention concerne également une variante du procédé précédent, dans laquelle  
on met en réaction l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique de formule (V) :



que l'on racémise par réaction avec de la soude,  
à une température comprise entre 140 et 200°C,  
sous une pression comprise entre 5 et 15 bars,  
pour conduire après isolement au composé de formule (III) :

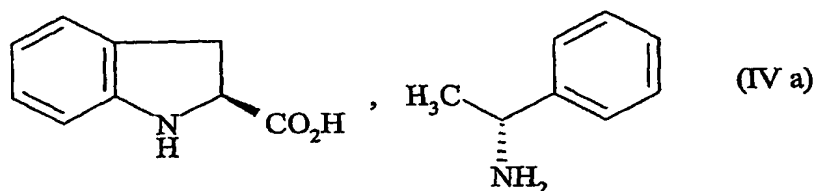


que l'on met en réaction avec une amine chirale,  
pour conduire au sel de formule (IV) :



que l'on filtre, et isole ainsi :

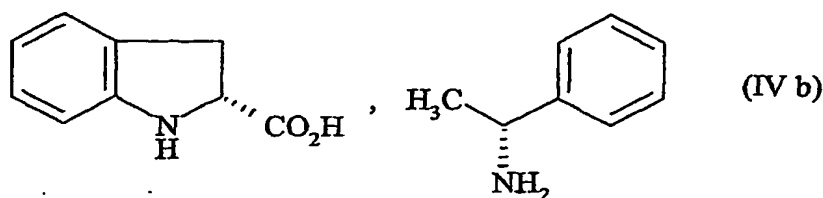
- d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :



sous forme de cristaux,  
composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour  
conduire au composé de formule (I),



- et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :



par évaporation du filtrat,

mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique,

sur lequel on réitère, lorsqu'on le souhaite, la série d'opérations précédemment décrites,

puis, après avoir effectué entre 1 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions constituées du composé de formule (I).

Parmi les amines chirales utilisables dans le procédé selon l'invention ou sa variante, on peut citer à titre non limitatif la (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine, la 1-(1-naphtyl)-éthylamine, l'éphédrine, la  $\alpha$ -chymotrypsine, la sec-butylamine, le 1-amino-2-méthylbutane, la N,N-diméthyl-1-phényléthylamine, la 1-cyclohexyléthylamine, la cyclosérine, la 2-(méthoxyméthyl)-pyrrolidine, le  $\alpha$ -diméthylamino- $\epsilon$ -caprolactame, l'isobornylamine, la 1-(4-nitrophényl)-éthylamine, le  $\alpha$ -amino- $\epsilon$ -caprolactame, le 2-amino-1-butanol, le 1-amino-2-propanol, la cinchonidine, la cinchonine, la N-méthyl-éphédrine, le phénylalaninol, la quinidine, le valinol, le  $\alpha$ -phényl-glycinol, le leucinol.

L'amine chirale préférée est la (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine.

Par mélange majoritairement (2R), on entend un mélange d'isomères (2R) et (2S) dans lequel l'isomère (2R) est majoritaire.

L'exemple ci-dessous illustre l'invention mais ne la limite en aucune façon.

**EXEMPLE :**    **Acide (2S) indoline 2-carboxylique**

Stade A :    *Dédoublement de l'acide indoline 2-carboxylique racémique*

3,7 kg de (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine sont ajoutés à une solution de 5 kg d'acide indoline 2-carboxylique dans l'éthanol, puis le mélange est agité pendant 2h et filtré.

5

Stade A<sub>1</sub> :    *Acide (2S) indoline 2-carboxylique*

Le précipité blanc recueilli dans le stade A est recristallisé dans l'isopropanol, puis dissout dans 13 l d'eau, et 12 l d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N sont ajoutés.

Après 2h d'agitation, le précipité est filtré, puis lavé et séché, pour conduire à l'acide (2S) indoline 2-carboxylique (« 1<sup>ère</sup> fraction ») sous forme de cristaux (1,80 kg) avec une pureté chimique de 98 % et une pureté énantiomérique supérieure à 99,5 %.

10

Stade A<sub>2</sub> :    *Acide indoline 2-carboxylique (mélange majoritairement (2R))*

Le filtrat recueilli dans le stade A est évaporé, et le résidu obtenu est dissout dans 13 l d'eau, puis 12 l d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N sont ajoutés.

15

Après 2h d'agitation, le précipité est filtré, puis lavé et séché, pour conduire à l'acide indoline 2-carboxylique sous forme de mélange majoritairement (2R) des énantiomères (2R) et (2S) (2,6 kg).

Stade B :    *Racémisation*

Dans un autoclave, charger le précipité obtenu au stade A<sub>2</sub> (2,6 kg), puis 12 l d'eau et 3,1 l d'une solution de soude 8,65 N, puis porter à 170°C pendant 3h sous une pression de 7 bars.

20

Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante, puis transvasé dans un réacteur, puis de l'acide chlorhydrique concentré est ajouté jusqu'à pH=3,4, en maintenant la température entre 20 et 25°C.

Le mélange est ensuite agité pendant 1h, puis le précipité est filtré, lavé et séché, pour conduire à l'acide indoline 2-carboxylique racémique avec un rendement de 90 % (2,34 kg).

5            Stade C:    *Recyclage de l'acide indoline 2-carboxylique*

L'acide indoline 2-carboxylique racémique obtenu au stade B (2,34 kg) est dédoublé selon le procédé du stade A.

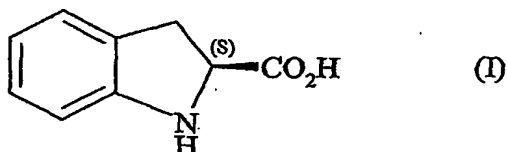
10           Le sel de (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique ainsi formé est isolé puis traité par l'acide chlorhydrique selon le procédé du stade A<sub>1</sub>, pour conduire à l'acide (2S) indoline 2-carboxylique (« 2<sup>ème</sup> fraction ») sous forme de cristaux (0,84 kg) avec une pureté chimique de 98 % et une pureté énantiomérique supérieure à 99,5 %.

La 1<sup>ère</sup> fraction, obtenue au stade A<sub>1</sub>, et la 2<sup>ème</sup> fraction, obtenue au stade C, sont ensuite rassemblées.

15           L'acide (2S) indoline 2-carboxylique est ainsi obtenu avec un rendement global de 52,8 %, une pureté chimique de 98 % et une pureté énantiomérique supérieure à 99,5 %.

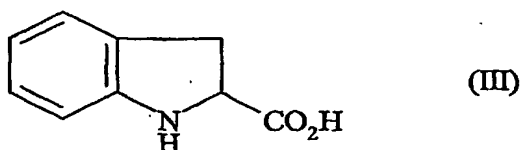
## REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse industrielle de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique de formule (I) :



5

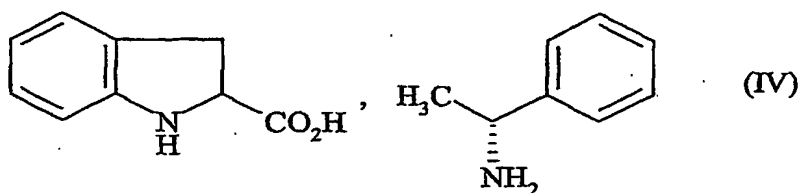
caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide indoline 2-carboxylique racémique de formule (III) :



avec une amine chirale,

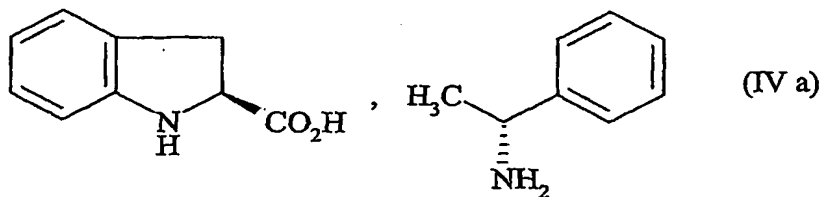
10

pour conduire au sel de formule (IV) :



que l'on filtre, et isole ainsi :

- d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :

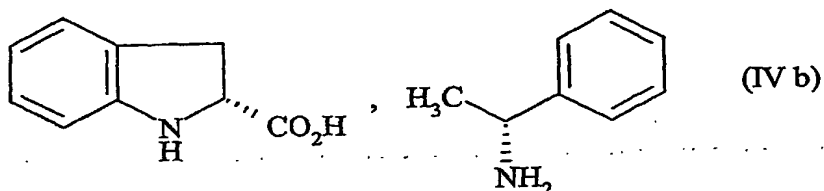


15

sous forme de cristaux,

composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (I),

- et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :

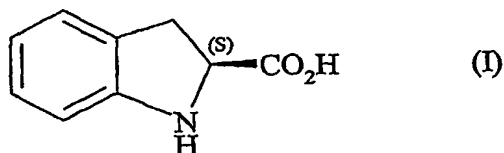


par évaporation du filtrat,  
mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un  
mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de  
l'acide (2S) indoline 2-carboxylique,

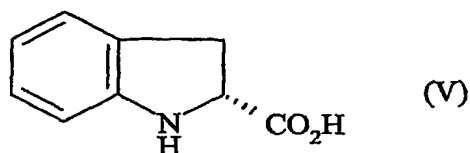
que l'on racémise par réaction avec de la soude,  
à une température comprise entre 140 et 200°C,  
sous une pression comprise entre 5 et 15 bars,  
pour conduire après isolement au composé de formule (III), sur lequel on réitère  
la série d'opérations précédemment décrites,

puis, après avoir effectué entre 2 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions  
constituées du composé de formule (I).

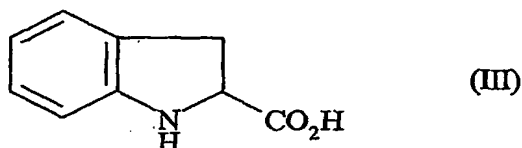
2. Procédé de synthèse industrielle de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique de formule (I) :



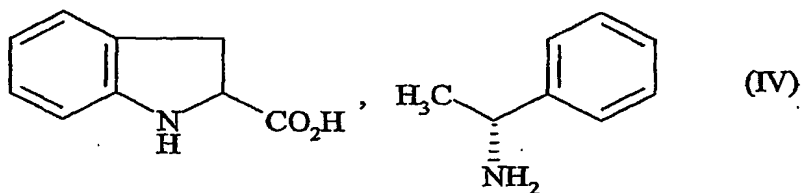
caractérisé en ce que l'on met en réaction l'acide (2R)-indoline-2-carboxylique de formule (V) :



que l'on racémise par réaction avec de la soude, à une température comprise entre 140 et 200°C, sous une pression comprise entre 5 et 15 bars, pour conduire après isolement au composé de formule (III) :

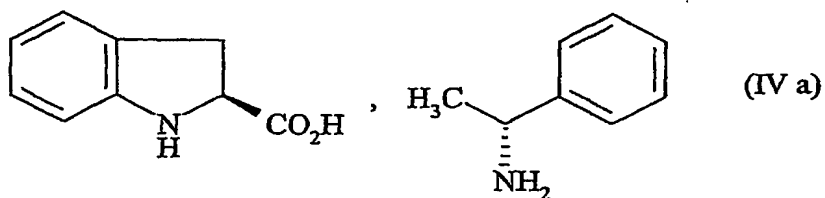


que l'on met en réaction avec une amine chirale, pour conduire au sel de formule (IV) :



que l'on filtre, et isole ainsi :

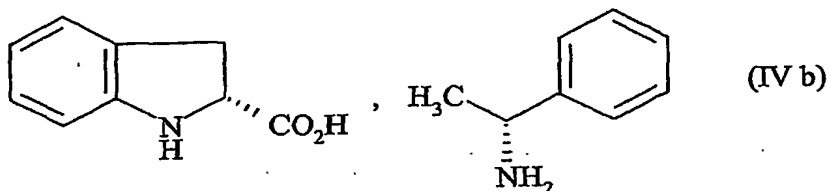
- d'une part l'isomère (2S) de formule (IV a) :



sous forme de cristaux,

composé de formule (IV a) qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (I),

- et d'autre part un mélange majoritairement (2R) de l'isomère (2S) de formule (IV a) et de l'isomère (2R) de formule (IV b) :



par évaporation du filtrat,

mélange qui est ensuite traité par l'acide chlorhydrique, pour conduire à un mélange majoritairement (2R) de l'acide (2R)-indoline 2-carboxylique et de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique,

sur lequel on réitère, lorsqu'on le souhaite, la série d'opérations précédemment décrites,

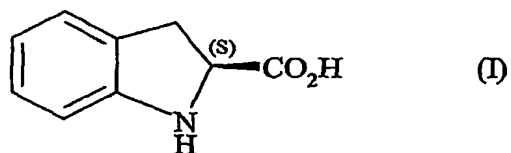
puis, après avoir effectué entre 1 et 6 cycles, on rassemble toutes les fractions constituées du composé de formule (I).

3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'amine chirale est la (R)- $\alpha$ -méthylbenzylamine.
4. Procédé de synthèse du perindopril ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables à partir du composé de formule (I), caractérisé en ce que ledit composé de formule (I) est obtenu selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 3.

**ABREGE**

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DE L'ACIDE (2S)-INDOLINE-2-CARBOXYLIQUE, ET APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL**

Procédé de synthèse industrielle de l'acide (2S) indoline 2-carboxylique de formule (I) :



- 5 Application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.